

Ketontestek – előnyök és veszélyek

Winkler Gábor,¹ Hosszúfalusi Nóra,² Kis János Tibor¹

¹ Észak-budai Szent János Centrumkórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

² Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- diabéteszes ketoacidózis
- euglikémiás diabéteszes ketoacidózis
- ketontestek
- SGLT-2-gátlók
- szérumban kvantitatív ketontestmérés

Összefoglalás

A ketontestek (acetoacetát, béta-hidroxivajsav, aceton) az intermediér anyagcserére meghatározó, de jelentőségükhöz képest ritkábban fókuszba kerülő, Janus-arccú képviselői. Szervezetbeli jelenlétük ugyanis élettani és patológiai körülmények között ellentétes megítélésű. Míg alternatív energiaforrásként szolgáló természetük és számos szervrendszer működését befolyásoló hatásai előnyösek, a kóros mértékű felszaporodásuk okozta következmények jelentős, akár az életet is veszélyeztető kockázatot hordoznak. Ezt a kettősséget járja körül munkánk. Kitér a ketontestek patobiokémiájára, élettani szerepükre, továbbá a diabéteszes ketoacidózis és euglikémiás formája patogenezisére, kiváltó okaira és elősegítő tényezőire, kiemelve a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók alkalmazásával kapcsolatos lehetséges okokat. Rámutat az utóbbi időben a napi klinikai gyakorlat számára is hozzáférhetővé váló kvantitatív szérumban ketontestmérés jelentőségére és irányt mutat alkalmazására.

Key words

- diabetic ketoacidosis
- euglycemic diabetic ketoacidosis
- ketone bodies
- serum quantitative ketone body measurement
- SGLT-2 inhibitors

Ketonbodies – benefits and dangers

The ketone bodies (acetoacetate, beta-hydroxybutyric acid, acetone) are Janus-faced representatives of intermediate metabolism that are less frequently in focus compared to their significance. Their presence in the body differs under physiological and pathological conditions. While their nature as an alternative energy source and their effects on the function of numerous organ systems are beneficial, the consequences caused by their pathological increase carry significant, even life-threatening risks. Our work explores this duality. It discusses the pathobiochemistry of ketone bodies, their physiological role, as well as the pathogenesis,

triggers and contributing factors of diabetic ketoacidosis and its euglycemic form, highlighting possible reasons related to the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. It points out the significance of quantitative serum ketone body measurement, which has recently become available for daily clinical practice, and provides guidance for its application.

A ketontestek az intermediér anyagcsere meghatározó, de jelentőségükhöz képest – indokolatlanul ritkábban fókuszba kerülő, Janus-arcú képviselői.¹ Ez utóbbi magyarázata, hogy szervezetbeli jelenlétük élettani és patológias körülmények között ellentétes megítélésű. Energiaszolgáltató természetük és későbbiekben részletezendő egyéb hatásaik előnyösek, a kóros mértékű felszaporodásuk okozta következmények azonban jelentős veszélyt hordoznak. Ezt a kettősséget járja körül munkánk.

I A KETONTESTEK PATOBIOKÉMIÁJA

A ketontestek (acetoacetát [AcAc], béta-hidroxivajsav [BHB], aceton) – kémiaiilag egyláncú, egyszeres kötéssel két metil- vagy R-rel jelölt csoporthoz, és egy kettős kötéssel egy oxigénmolekulához kapcsolódó, vízdoldékony vegyületek.

Bár sokan szinonimaként használják, a „ketonok” és a „ketontestek” megjelölés nem azonos fogalmat takar. Jobban körvonalazott az utóbbi, amely a fenti három komponens összefoglaló neve. Az elnevezés eredete nem tisztázott. Valószínűleg a német Ketonkörper szó szolgai fordítása, s eredete a 19. századig nyúlik vissza, amikor cukorbetegek vizeletében kimutatták oxo-, azaz ketocsoportot tartalmazó aceton megjelenését (csak később derült ki, hogy a szervezetben több változatuk található). A név egyébként biokémiai értelemben is téves, hiszen a BHB-ban nincs ketocsoport.² Ketonok egyébként tartós éhezés során más kémiai szerkezettel is megjelenhetnek, így a név a „ketontestekénél” tágabb fogalmat jelöl. A továbbiakban ez utóbiként a hagyományos nevezéktan szerinti három összetevőt értjük.

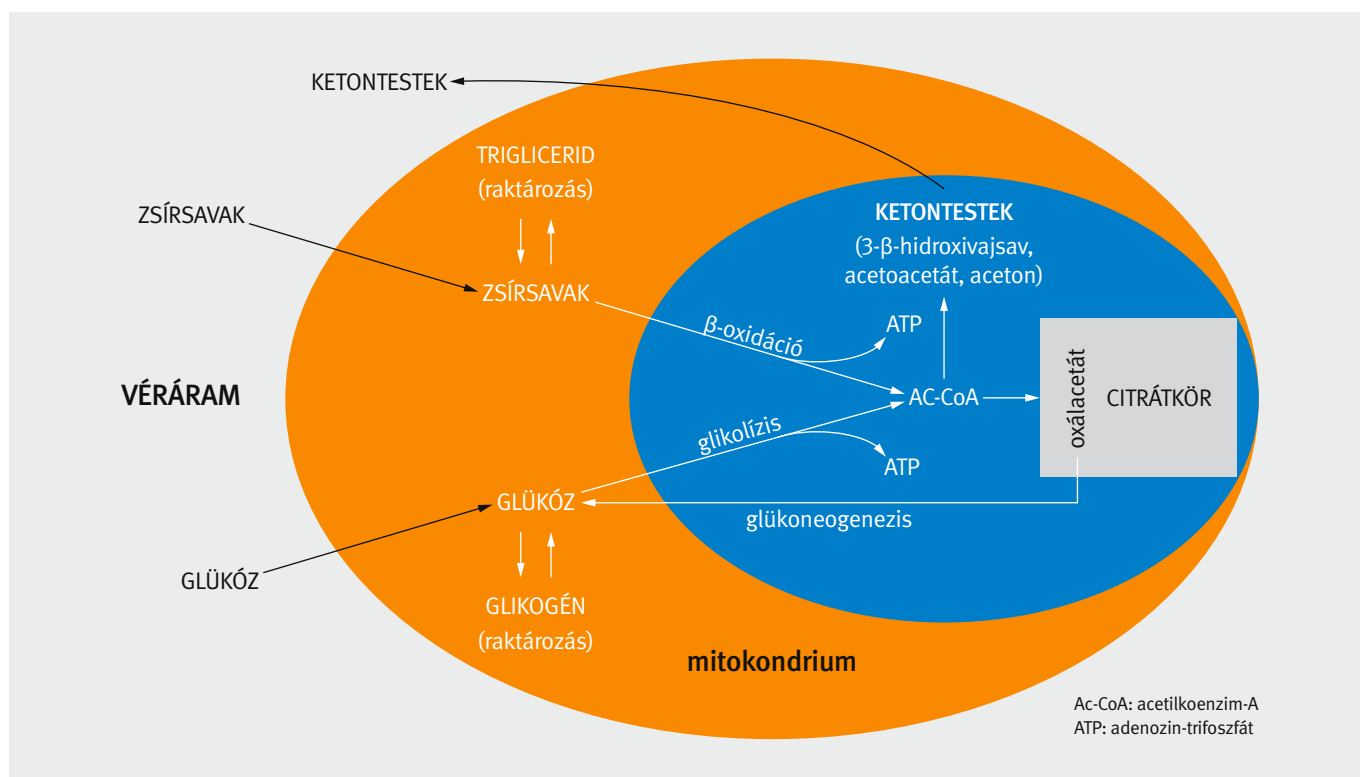
Képződésük (ketogenezis) döntő részben a máj perivénózus mitokondriumaiban – kisebb mértékben a vese epiteliális sejteiben, a központi idegrendszer speciális

gliasejtjeiben, az úgynevezett asztrocitákban, valamint az enterocitákban³ – történik, elsődleges forrásaik a zsírsavak (1. ábra).⁴

A szintézis első lépése – acetilkonenzim-A közvetítésével – AcAc képződése, amelyből redukció útján jön létre a BHB. E két származék egyes szövetekben – az agyban, a kardiomiocitákban és a vázizomzat sejtjeiben – elegendő glükóz hiányában alternatív energiaforrásként szolgálhat. Ez előfordulhat bőjt időszakában, bármely eredetű éhezéskor, újszülöttkorban, intenzív testmozgást követően, alacsony szénhidráttartalmú étrend követésekor, sőt, várandósságban is.⁵ E kérdéskörre a következőkben részletesen is visszatérünk.

Az AcAc és a BHB a vérárammal szállítódik, s az extrahepatikus szövetek mitokondriumaiban hasznosul. Ez utóbbi folyamatok összessége a ketolízis, ami a – lebontáshoz szükséges ketoacil-konenzim-A transzferáz enzim hiánya folytán – a hepatociták, valamint a malignusan transzformálódott sejtek többsége kivételével a szervezet valamennyi szövetében zajlik. A glükózellátottság zavara vagy súlyos inzulinhiány esetén az intermediér anyagcsere károsodásának következményeként az AcAc felszaporodik, s belőle decarboxiláció eredményeként aceton képződik (vö: „a zsírok a szénhidrátok tüzeiben égnék el”). Az AcAc → aceton átalakulás irreverzibilis. Ez utóbbi metilglioxál-képződésen keresztül piruváttá alakul, és végső soron a trikarbonsav-cikluson keresztül metabolizálódik.⁶

A májban naponta maximum 300 gramm ketontest termelődik, ami a szervezet teljes energiafelhasználásának 5–30%-a. A máj alacsony sebességgel folyamatosan termel ketontesteket, ennek mértéke a táplálkozással bevitt glükózmennyiség – és piruvátképződés – csökkenésekor azonnal fokozódik, koplaló, illetve éhező állapotban tovább emelkedik.⁵ Éjszakai éhezést követően képződése az energiaszükséglet 2–6%-át fedezi, háromnapos éhezést követően azonban ez akár 30%-ra is emelkedhet.⁷ Az energiaellátottság függvényében változik a BHB:AcAc



1. ábra. A ketontestképződés vázlatos folyamatai (forrás: Laffel, 1999)⁴

arány is. Étkezéseket követően közel 1:1, elhúzódó éhezéskor 6:1⁴ (anyagcsere-egyensúlyi állapotban lévő cukorbetegségben a BHB-szint kismértékben emelkedik érdemben nem változó AcAc-szint mellett,⁸ diabéteszes ketoacidózisban az arány 20:1 is lehet⁴).

Az artériás AcAc:BHB hányados – az előzőnek fordítottja – a máj energiatermelésének nem invazív mérőszáma, alkalmazzák máj-átültetést követően a graftműködés követésére is.⁴ Alacsony értéke a máj energiatermelésének károsodását jelzi. Korábban a csökkent AcAc-szintet és az AcAc:BHB hányados csökkenését a szívelégtelenség biomarkerének gondolták,⁴ mára azonban kevésbé megbízható volta és pontosabb mutatók (pl. NT-proBNP) hozzáférhetővé válásával e téren jelentőségét veszítette.⁹

A vénás vérből mért fiziológiás éhomi BHB-szint 0,05–0,4 mmol/l, az AcAc-szint $\approx$ 0,05 mmol/l (az acetonszintet általában nem mérik, fiziológiás értéke 0,02–0,05 mmol/l).^{4,10,11} A vérszint napszakos ingadozást

tükröz, szénhidráttartalmú étkezéseket követően csökken, étkezések közötti időben emelkedik.¹¹ Klinikai tapasztalatok szerint a vénás, illetve ujjbegyes kapilláris vérből mérték érték között nincs érdemi különbség. A plazma (vér) összketontestértéke a plazma BHB-szintjével korrelál, ezért technikai okokból a BHB-értéket adják meg.¹⁰ (Az AcAc-szint meghatározását jelenleg csak tudományos vizsgálatokban alkalmazzák.) Diabéteszes ketoacidózisban (DKA) a BHB értéke 3,0–25,0 mmol/l is lehet¹¹ (gyermekeken már a $\geq$ 1,5 mmol/l érték kezelést igényel).

Terhességben éhomi ketonuria fordulhat elő. A tartósan alacsony (<300 kcal/nap) energiabevitelt is ketonuria kíséri (progresszív természetű ketonémia/acetonémia keringési kockázatot fokozó hatása miatt szüntették meg az igen alacsony kalóriatartalmú étrend fogyókúra kezeléséként történő hosszabb távú, többhetes alkalmazását). Érdemes megjegyezni, hogy az újszülötteknél a – kolosztrum alacsony laktóztartalma eredményezte – ketózis ellenére sem alakul ki ketonuria.⁴

A ketogenezis többszintű, összetett, hormonális, transzkripcionális és poszttranszlációs szabályozás alatt áll. Az inzulin anabolikus – az adipociták lipolízist gátló, valamint a szövetek glükózfelvételét és -oxidációját fokozó – hatásai révén csökkenti, a katabolikus hormonok – glükagon, növekedési hormon, kortizol, katekolaminok, pajzsmirigyhormonok – fokozzák a ketontestek képződését. A transzkripciós tényezők között mind a zsírsavforgalomban, mind a ketonok bioszintézisében kiemelt a peroxisómaproliferátor aktivált receptor (PPAR)- α szerepe. (PPAR- α -génkiütött állatokban az élelem megvonásakor a zsírsavoxidáció és a ketogenezis kiesése folytán súlyos hipoglikémia alakul ki³). A közreható tényezők szerepének további részletezése meghaladja munkánk terjedelmi kereteit.

I A KETONTESTEK ÉLETTANI FELADATAI

A BHB és az AcAc elsődleges szerepe az élettanilag kiemelt jelentőségű szövetek – az agy, a szívizomsejtek és a vázizomzat – alternatív energiaforrásának biztosítása. E tekintetben az agy energiaellátása a legfontosabb.

Számítások szerint a felnőtt ember agyszöve kivülről felvett glükóz hiányában, kizárólag a glükoneogenezis biztosított volna esetén

2-3 héten keresztül maradhat funkcióképes állapotú, míg ha a zsírraktárakból mobilizálódó zsírsavak a ketogenezis révén is szolgáltatnak energiát, működésképessegre legalább 2 hónapon át megmarad. Néhány heti éhezést követően az agy energiaszükségletének 2/3-át a BHB és az AcAc fedezi.¹¹

A legnagyobb energiaigényű szerv, a szív,⁷ szükségletének döntő részét – 60–65%-át¹¹ – zsírsavak, kisebb részben glükóz felhasználásával fedezi, a ketontestek részesedése csak nagyobb fizikai terhelés, hosszabb éhezés esetén emelkedik. A vázizomzat energiaszükségletének 10–20%-át biztosítja a BHB/AcAc hasznosítása, néhány napos koplalást követően azonban mértéke 50%-ig emelkedhet.¹¹

Korábbi adatok szerint ketontestek koplalás, éhezés során megemelkedő (plazma)szintjét a mitokondriumok oxidatív stressze kíséri. Megnő a reaktív oxigén-speciesek (ROS) termelődése, csökken a nikotinamid-adenin-dinukleotid koenzim redukált formája (NADH), s csökken az AMP/ATP arány. A megemelkedő BHB-szint gyulladásos citokinek – tumornekrozis-faktor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , -6 – termelődését generálja. Nagyszámú újabb megfigyelés igazolja ugyanakkor, hogy a ketózis – az időtartam függvényében – az előzőekkel ellentétes, antiinflammatorikus és antioxidáns folyamatokat is elindít, amelyek a NADPH-képződés fokozódását, az AMP/ATP arány rendeződését eredményezik. Az „időtengely” függvényében tehát a ketontestek termelődésének korai szakaszát

1. táblázat. A ketontestek experimentális körülmények között megfigyelt hatásai⁷

Érintett szerv	Leírt/megfigyelt* hatás	Megjegyzés
Szív	• ischaemiás terület ↓ • oxidatív stressz ↓ • védelem a szívélégtelenséggel szemben	A ketontestek az SGLT-2-gátlók előnyös szívhatásainak összetevői.
Vese	• podociták öregedésének lassítása • mTORC1-aktivitás gátlása	A ketontestek az SGLT-2-gátlók előnyös vesehatásainak összetevői, renoprotekció, diabéteszes vesebetegség, policisztás vesebetegség progressziójának lassítása.
Neuronok	• kognitív hanyatlás ↓ • stroke által érintett terület ↓ • epileptogén aktivitás ↓	Hatásaikban közrejátszik az agyi keringés fokozása, a β -amiloid-lerakódás mérséklése.
Vázizomzat	• életkorfüggő izomerő-csökkenés lassítása • izomsejtek nyugalmi aktivitásának fenntartása hosszabb távú éhezéskor	
Bélhámsejtek	• a sejtek regenerációs kapacitásának erősítése	

* A leírt megfigyelések az AcAc és a BHB hatásait tükrözik

↑: fokozódik; ↓: csökken; mTORC1: mammalian target of rapamycin complex 1 (energia/redox szenzor funkciójú fehérje)

oxidatív, kontrollált, késői szakaszát antiinflammatorikus, antioxidáns hatások kísérik.¹¹

A ketontestek – élettani viszonyok között – energiaszolgáltató szerepük mellett további feladatot is betöltenek. Így részt vesznek az epigenetikai válaszreakciókban, a G-proteinhez kapcsolt receptorok aktivitásának (GPR41 down-, GPR109a upregulálása), valamint egyes sejtátviteli reakcióutak szabályozásában, továbbá immunkompetens sejtek (makrofágok, neutrofilek, T-sejtek, a CD8⁺ sejtek) képződésének irányításában.⁷ Experimentális megfigyelésekből további hatásai is ismeretesek. Ezeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.⁷

KETONTEST-TERMELŐDÉS DIABÉTESZES KETOACIDÓZISBAN

A DKA az anyagcsere patognomikus triász (hiperglikémia, ketonémia, acidózis) által jellemzett, összetett folyamatok eredményeként kialakuló heveny, potenciálisan életet veszélyeztető krízisállapota.^{12,13}

Meghatározó oka az abszolút inzulinhiány, ami következményesen a lipolízis felerősödéséhez, a vér szabad zsírsav és prosztaglandin E, illetve I szint emelkedéséhez, a májbeli glükoneogenezis, glikogenolízis és proteolízis aktiválódásához, a kontrainzuláris hormonok fokozott elválasztásához vezet. Fokozódik a vázizomzat

2. táblázat. A diabéteszes ketoacidózis három súlyossági fokozata, az euglikémiás ketoacidózis, a hiperozmoláris, hiperglikémiás állapot és a tejsavacidózis főbb elkülönítő paraméterei^{12,13,14,15,16,17,18,19,20}

Vizsgált jellemző	Diabéteszes ketoacidózis			Euglikémiás ketoacidózis	Tejsavacidózis	Hiperozmoláris, hiperglikémiás állapot
	Enyhe	Mérsékelt	Súlyos			
Vércukor, mmol/l	>13,9	>13,9	>13,9	<13,9 vagy <11,1	<11,1	>27,0
Glükózuria	+ / ++	++	+++	- / +* ²	-	++ / +++
Artériás pH	7,25–7,30	7,0–7,24	<7,0	<7,3	<7,3	≈7,3
Szérum-HCO ₃ , mEq/l = mmol/l	15,0–18,0	10,0 – <15,0	<10,0	<18,0		22,0–26,0* ³
Vizelet-ketontartalom* ⁴	+	+	+	+	- / +* ⁵	- / +* ⁵
Szérumketontest (BHB) (mmol/l)	≥3,0	≥3,0	≥3,0	≥3,0	normális	normális / emelkedett
Effektív szérumozmolalitás, mOsm/kg* ⁶	változó	változó	változó	változó	normális	>330,0
Anionrés, mmol/l* ⁷	>10,0	>12,0	>12,0	>12,0	>12,0	<12,0
Tudatállapot	éber	éber / ködös	stupor / kóma	ködös / stupor	ködös / stupor	ködös / stupor
Szérumtejsav, mmol/l* ⁸	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	>5,0	<1,0

*¹ az irodalomban mindkét érték szerepel

*² SGLT-2 gátlóval történő kezelést kísérő EDKA esetén a gyógyszerhatás eredményeként van glükózuria

*³ mért HCO₃-érték, mivel a mért és a számított akár 15,0 mmol/l-nyit is eltérhet

*⁴ nitroprusszid-nátrium reakcióval meghatározva; a gyógyszerértéki forgalomban elérhető gyors tesztek (pl. Acetest, Ketostix) csak az AcAc-t mérik, míg a vizeletben megjelenő ketontestek nagyobb része BHB¹²

*⁵ a kezdeti forma nem jár ketonuriával, az étvágytalanság, hányinger okozta éhezés folytán azonban a későbbi szakaszban megjelenhet

*⁶ számítása: 2×mért szérum-Na (mmol/l) + vércukor (mg/dl)/18; mivel a vércukorszintet nálunk mmol/l-ben adják meg, a mért értéket a váltószámmal, 18-cal meg kell szorozni (praktikusan: a 18-cal történő osztás elhagyható); normális értéke 275–295 mOsm/kg

*⁷ számítása: Na⁺ – (Cl⁻ + HCO₃⁻), normális értéke: 10–12 mmol/l

*⁸ normál értéke: 4,5–19,8 mg/dl

Néhány adatsorban ozmolalitás (mOsm/kg) helyett ozmolaritás (mOsm/l) szerepel, számértékében nincs különbség.

glikogenolízise is. A hepatikus glükóz kibocsátás kontrollálatlanná válása és a szöveti glükózfelvétel csökkenése hiperglikémiát, egyre mélyülő inzulinrezisztenciát okoz. Az inzulinfüggő glikolitikus enzimek gátlódása a trikarbonsav-ciklus és a zsírsavak béta-oxidációjának károsodását, ez utóbbi – az emelkedő szabadzsírsav-termeléssel együtt – a ketontestek képződésének felgyorsulását, az anyagcsere acidotikus eltolódását eredményezi. Az állapotot kísérő nausea, gyengeség a prosztaglandin

szintjének emelkedése és az acidózis együttes következménye. Az esetenként fellépő hasi fájdalom oka részben szintén a magasabb prosztaglandin-szint, részben a hasbárta lemezeinek dehidráció okozta dörzsölődése.

Korábban a DKA-t az 1-es típusú diabetesz (T1DM) sine qua non-jának tartották (gyermekkorban az ún. manifestációs kóma ma sem ritkaság). Mára az álláspont módosult. Gyorsan növekvő inzulin-szükséglettel járó állapotokban, a korábbi relatív inzulinhiány

3. táblázat. A metabolikus acidózis néhány formájának főbb laboratóriumi jellemzői és kiváltó okai^{13,21,22}

	pH	Vércukor	Glükóz- uria	Szérum- béta- hidrox- i- vajsav	Anion- rés	Ozmolalitás	Szérum- húgysav	Egyéb tényező	Kiváltó ok
Éhezés, magas zsírtartalmú étrend	n.	n.	-	↑	↑	n.	↑		• koplalás • tartósan zsírdús étkezés
Alkoholos ketózis	n./↓	n./↓	-	↑/↑↑	↑/↑↑	n.	↑		• intoxikáció
Urémiás acidózis	↓	n.	-	-	↑	↑	n.	• kreatinin ↑ • szérum-ureanitrogén ↑	• vese-elégtelenség
Szalicilát-mérgezés	↓↑	n./↓	-/+	-/↑	↑	n.	n.	• szérum-szalicilát ↑	• mérgezés
Metanol-/etilén-glikol-mérgezés	↓	n.	-	-	↑	↑↑	n.	• metanol ↑ • etilén-glikol ↑	• mérgezés
Izopropil-alkohol-mérgezés	n.	n./↓	-	↑	↑↑	↑	n.		• mérgezés
Hiper-klorémiás acidózis	↓	n.	-	↓	↓/n.	n.	n.	• vizelet-pH ↓* ¹ • vizelet-anion-rés ↓* ¹ • szérum-Cl ↑ • pCO ₂ ↓* ² • szérum-K ↓/↑	• hasmenés • enterális sipoly • nazojejunális szonda • renális, tubuláris acidózis* ³
Rabdomiolízis	↓/↓↓	n.	-	-	↑↑	n./↑	↑	• mioglobinuria	• túlzott izommunka • gyógyszer-mellékhatás

n.: normális; ↓/↓↓: enyhén/kifejezetten csökkent; ↑/↑↑: enyhén/kifejezetten emelkedett; -: nem mutatható ki

*¹ a kiváltó ok függvényében

*² a metabolikus acidózis kompenzálásaként emelkedő légzésszám eredményeként

*³ RTA gyanúja esetén a vizelet-pH és vizelet-anionrés ([Na+K]-Cl) meghatározása is szükséges, amelyek eltérnek az RTA disztális vagy proximális típusa esetén

abszolút mértékűvé válásakor – súlyos égés, fertőzés esetén, shockos állapotokban – 2-es típusú diabéteszben (T2DM) is kialakulhat. Egyes megfigyelések szerint a glukagon nem olyan kulcsfontosságú résztvevője a patogenezisnek, mint azt korábban gondolták, de közrejátsszik a ketonémia és a hiperglikémia elmélyülésében.¹⁴ (A cukorbetegség sajátos formája a hibrid diabéteszként klasszifikált, ketózisra hajlamos 2-es típusú diabétesz, amelyet szintén kísérhet DKA. Ennek pontos kiváltó oka nem tisztázott, újabban előtérbe került az emelkedett zsírsavszint okozta lipotoxicitás szerepe. Az állapot sajátossága, hogy az akut anyagcserezavar rendeződését követően a béta-sejt-működés helyreáll.¹⁴)

A patogenetikai történések teljessége érdekében említjük, hogy a hiperglikémia, a kialakuló hiperozmolaritás okozta fokozott diurézis exsiccósishoz és az elektrolit-egyensúly zavarához vezet. Mindez a glomeruláris filtráció csökkenését eredményezi. A vesefunkció romlása elmélyíti a hiperglikémiát és hiperozmolaritást. Utóbbi a vázizomzat káliumfelhasználását károsítja, s végső soron az intracelluláris káliumtartalom kimerülését eredményezi.¹⁴

A DKA a ketózis mértéke szerint enyhe, mérsékelt és súlyos besorolású. Ezen állapotok főbb anyagcsere-jellemzőit a 2. táblázatban foglaljuk össze. Az összevethetőség kedvéért feltüntettük az euglikémiás diabéteszes ketoacidózis (EDKA) és – a differenciáldiagnózis szempontjait szem előtt tartva – a tejsavacidózis (LA), valamint az acidózissal nem járó hiperozmoláris, hiperglikémiás állapot (HHS) hasonló mutatóit is.^{12,13,14,15,16,17,18,19,20}

Munkánkban a metabolikus acidózis más formáit – hasmenés, renális tubuláris acidózis okozta hiperklorémiás állapot, szalicilát, etilén-glikol, metanol okozta mérgezés, urémiás acidózis stb. – nem tárgyaljuk, főbb formáik laboratóriumi jellemzőit azonban a 3. táblázatban foglaljuk össze.^{13,21,22}

I AZ EUGLIKÉMIÁS DIABÉTESZES KETOACIDÓZIS

A vércukorszint emelkedéssel nem járó diabéteszes ketoacidózist – mint a heveny anyagcserekriszis sajátos formáját – Munro és munkatársai írták le 1973-ban, 211, T1DM-es betegükben fellépett DKA-s esetek elemzése kapcsán.¹⁷ E formát az emelkedett anion-gap, ketonémia

és ketonuria, valamint a 11,1 mmol/l-t általában meg nem haladó vércukorszint jellemzi¹⁷ (újabb forrásokban a vércukorszint jellemzésére a <13,9 mmol/l érték szerepel¹⁵). T1- és T2DM-ben egyaránt előfordulhat.

Az állapot kiváltó oka vagy a hosszabb ideig tartó elégtelen szénhidrátfelvétel pl. elhúzódó éhezés/kop-lalás során – ami a májbeli glikogenolízis fokozódását, végül a máj glikogénraktárainak kimerülését és a hepatis glükózkibocsátás károsodását eredményezi –, vagy az emelkedő glukagon/inzulin-arány és az ellenregulációs hormonok fokozott termelődése eredményezte fokozott glükózvesztés. Mindkettő következménye a lipolízis fokozódása, a vér szabadzsírsav-tartalmának emelkedése és a ketontest-képződés felgyorsulása. Mivel az inzulinsekreció megtartott, a kialakuló inzulinhiány relatív mértékű, s a vércukorszint-emelkedés is kisebb a DKA „klasszikus” formájához képest.^{15,16,17} EDKA-ban a szöveti glükózfelvétel és -hasznosítás megtartott, a glükoneogenezis érdemben nem fokozódik, a vér inzulin:glukagon aránya eltolódik ez utóbbi javára.^{23,24}

A DKA klasszikus formája és az EDKA között további különbségek is tehetők. Az előbbivel szemben ez utóbbiban az állapot korai szakaszában az endogén inzulinelválasztás stimulálható, kívülről bevitt glükóz ugyanebben a szakaszban a folyamat megfordulását eredményezheti. A ketózis kialakulása elhúzódó, nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT-2) gátlók alkalmazásakor teljes formájának megjelenése akár 60 óráig is tarthat (szemben előbbi 10–20 órási idejével).²⁴

Az EDKA napjaink gyakorlatában az SGLT-2-gátló készítmények potenciálisan veszélyes mellékhatásaként került az érdeklődés előterébe, de kialakulhat az alacsony energia/glükóz felvétel eredményeként várandósságban, elhúzódó hányással, hasmenéssel járó állapotokban, pankreatitiszben, kokainmérgezésben. Leírták inzulinpumpa-használókon is, ha a táplálékfelvétel csökkenését nem kísérte a pumpával adagolt inzulin megfelelő mértékű csökkentése.^{21,23} Kialakulhat gasztroparézissal járó esetekben, valamint bariátriai műtétek után is. Az elégtelen táplálékfelvétel mellett precipitáló tényezők közé sorolják a jelentősebb mértékű alkoholfogyasztást, valamint az anorexiás és bulimiás periódusok váltakozását.²⁴

EDKA KIALAKULÁSA SGLT-2-GÁTLÓK ALKALMAZÁSAKOR

Az SGLT-2-gátló gyógyszercsoport a T2DM kezelésének hatékony, innovatív eszköze, az ún. betegség/diabétesz módosító vércukorcsökkentők (DMD-k) egyike. Bár alkalmazásukkal kontrollált körülmények között, inzulinterápia kiegészítéseként ismertek kedvező megfigyelések T1DM-ben is,²⁵ az Európai Gyógyszerhatóság (EMA) e javallatot egyelőre nem fogadta be, az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrzési Hivatala (FDA) pedig csak jelentős súlytöbblettel járó esetekben (BMI >35,0 kg/m²), ideiglenes jelleggel engedélyezte.

Az SGLT-2-gátló kezelést kísérő EDKA gyakoriságról ellentétes adatok ismertek, a közleményekben 0,16–0,76 esemény/1000 betegév előfordulás szerepel. Egy nagy gyógyszer mellékhatás-adatbázison alapuló kanadai network-elemzés a T2DM-es személyek körében a gyógyszerekkel összefüggésben megfigyelt DKA/EDKA előfordulást 1,40 (1,29–1,53)/1000 betegévben adja meg. A szövődmenyokkázat fokozódása mindhárom származék – dapa-, empa- és kanagliflozin – kimutatható volt, legnagyobb mértékben ez utóbbiban (kockázati hányados: 3,58). A közölt DKA-esetek 2/3-a EDKA típusú volt.²³

A patogenezis főbb vonásaira már kitértünk. Meg kell említeni, hogy szemben a DKA-val, a patogenetikai folyamatokban itt jelentős a glükagon szerepe. Újabb adatok

szerint az SGLT-2-gátlók a glükagonszekréciót részben a pankreasz alfa-sejtjeire gyakorolt közvetlen, részben a szomatosztatin-elválasztáson és a kiváltott vércukorcsökkentésen keresztül érvényesülő közvetett módon fokozzák. (Előbbi pontos mechanizmusa még nem tisztázott, felmerült az SGLT-2-receptorok jelenléte.) A glükagon release fokozódása a máj glükózkibocsátásának növekedését, a lipolízis és a ketontestképződés felerősödését eredményezi, miközben a csökkenő vércukorszint az inzulinszekréciót mérsékli.^{26,27}

A teljesség kedvéért említjük, hogy az EDKA-esetek súlyossági fokozataiban is megkülönböztetnek a pH-érték alapján enyhe (7,25–7,30), közepsúlyos (7,0–7,24) és súlyos formát (<7,0), a szérumbikarbonát-tartományát ennek megfelelően 15–18, 10–15, <10 mmol/l értékben adják meg. Az értékek érdemben nem különböznek a DK súlyossági fokozatainál leírtaktól. A vércukorszint minden esetben <11,1 mmol/l.²⁸

A „KETONTESTMÉRÉS” JELENTŐSÉGE A DIABETOLÓGIAI GYAKORLATBAN

Hazai gyógyintézeteink többségében és a velük együttműködő laboratóriumokban a vizelet ketontesttartalmának a nitroprusszid-reakción alapuló kvalitatív, színskála segítségével történő mérésére van lehetőség, ami döntő

4. táblázat. A vérből (ujjbegyes) ketontestmérés javasolt esetei és mérési gyakorisága gondozásunkban

A mérésre javasolt állapot	Ajánlott mérési gyakoriság
„Beteg napokon”	Legalább naponta kétszer
Magas vércukorszint (>13,8 mmol/l) esetén	Az állapot rendeződéséig többször
Hányinger, hányás, hasmenés, kiszáradás esetén	Az állapot rendeződéséig többször
Inzulinadás (pl. technikai okokból eredő) kimaradása esetén	Legalább naponta kétszer
DKA kialakulásakor	Négyóránként (az állapot rendeződéséig)
Gesztációs diabétesz (GDM) inzulinkezelésekor	Heti egyszer rutinszerűen
GDM-ben a szénhidrátadag csökkentésekor	Heti egyszer rutinszerűen; reggelente külön is
T1DM-es várandósokon	Heti egyszer rutinszerűen és panasz esetén
T2DM-es személyeken inzulinkezelés mellé indítandó SGLT-2-gátló kezelés során	A kezelés indításakor
Műtetre kerülő beteg magas (>13,8 mmol/l) vércukorértéke esetén, ha SGLT-2-gátlót is kap és a sürgős műtét nem halasztható	A műtét előtt és alatt, monitorozási céllal

mértékben az AcAc-tartalmat jelzi. Ha a teszthez glicint is adnak (Legal-teszt), akkor kisebb mértékben az acetontartalmat is méri, de továbbra sem ad felvilágosítást a BHB mennyiségéről. Az utóbbi években azonban – immár hazánkban is – elérhetővé vált az ujjbegyes, a kapilláris vércukorméréséhez hasonló ketontestmérés lehetősége is, mely a BHB-szintet mutatja. (E korlátok miatt tettük a ketontestmérés kifejezést idézőjelbe.)

A vérből történő ketontest-meghatározás a vizeletteszthez képest jobban reprezentálja az aktuális anyagcsere-állapotot, mivel nem befolyásolja sem a vesefunkció, sem a vizeletgyűjtés ideje, vagy a vizsgált személy hidráltási állapota. Alkalmazása mindenképpen javasolt az ún. „beteg napokon”, antidiabetikum-váltások alkalmával, az inzulinadás kimaradásakor, magas vércukorszint esetén, valamint inzulin mellé adott SGLT-2-gátló kezelés indításakor (4. táblázat).

Az angol terminológiában meghonosodott „sick days” fogalom azokat a napokat jelöli, amikor a beteg lázas, folyadékvesztése van, vagy a folyadékbevitel korlátozott, például hányás, hasmenés esetén, továbbá, ha étvágytalan, és ezért nem tud megfelelő mennyiségű szénhidrátot fogyasztani. A magas vércukorszint mellett megjelenő ketontestszint kórházi kezelést indokolhat, de hangsúlyoznunk kell, hogy akár még a jelentősen magasabb vércukorszint sem jelenti egyértelműen kórházi kezelés indikációját, ha a mért érték emelkedett. A döntést a mért érték és a beteg klinikai állapota határozza meg. Az SGLT-2-gátló kezelés mellett mért magas ketontesttartalom a gyógyszer elhagyását teszi szükségessé. A felsorolt példák jól szemléltetik, hogy a ketontestmérés életmentő is lehet, s időben végezve akár elkerülhetővé is teszi a kórházi kezeléseket.²⁹

A vérből történő ketontestmérés több szempontból előnyösebb a vizeletteszthez képest. Előnyt jelent a mérés időfaktora, megbízhatósága – értéke az össz-ketontestszinttel jobban korrelál – és kvantitatív, azaz számszerűsíthető volta.^{29,30}

- **Időfaktor:** A vérből történő ketontestmérés a pillanatnyi állapotot mutatja, míg a vizeletketonteszt a vizeletgyűjtési időszak (az előző teljes hólyagürítés, a vesén történő kiválasztás, a húgyhólyagban való vizeletraktározás ideje) előtti állapotot mutatja. Ha beteg ki van száradva, a vizelet-mintavétel gyakran nem is lehetséges, de még jól hidratált beteg esetében is a vizelet

ketontartalmának változása csak késéssel – ami akár 8 óra is lehet – követi a valóságot, azaz a vérben a ketontestek tartalmának változását. A késés akadályozhatja az időbeni beavatkozást, máskor felesleges túlkezelést eredményezhet. A vizelet-ketontestmérés gyakoriságát nincs értelme fokozni, míg a vérből végzett teszt tetszőleges gyakorisággal ismételhető, így alkalmas a kezelés sikerességének követésére.²⁹

- **A mért ketontest fajtája:** A vérből BHB-t mérünk, míg a vizeletből döntő mértékben AcAc-t. A BHB a domináns ketonest ketózis kialakulásakor, ezért jobban reprezentálja az állapot súlyosságát.^{29,30}
- **A mérés megbízhatósága:** A vérből történő mérés szenzitivitása (95–100%) és specificitása (78–94%) nagyobb, mint a vizeletből való mérésnek. Különösen ez utóbbi specificitása marad el a kívánttól, irodalmi adatok alapján csak 50% alatti. A gyakorlat nyelvén ez azt jelenti, hogy mindkét teszt negatív eredménye megbízhatóan kizárja a ketózt, de csak a vizelettesztet használva elfogadhatatlanul magas az álpozitív esetek száma. Ez utóbbi nagyban megnövelheti a felesleges és drága kórházi kezelések számát. A felesleges aggodalmakat és kórházi kezeléseket ugyanakkor a vérből történő ketontest-meghatározás magas specificitásának köszönhetően elkerülhetővé teszi.²⁹
- **Számszerűsítés:** A vizelet-ketontesztek színváltozás alapján mérik az ürülő ketonok mennyiségét, amit színskála alapján, vizuális összehasonlítás alapján olvasunk le. A vérből történő meghatározás során értéket kapunk, ami lehetőséget ad a kezelés eredményességének megbízható követésére is. Már a $>0,3$ mmol/l ketontestszint is szignifikánsan emelkedett értéknek tekinthető, míg a $>3,0$ mmol/l érték már ketoacidózisra utal. Az ismételt $\geq 3,0$ mmol/l (vagy gyermekeknél az $>1,5$ mmol/l) érték kórházi kezelést igényel. DKA-ban megfelelő kezeléssel a ketontestszintnek óránként $0,5$ mmol/l-el kell mérséklődnie. A kezelés során pozitív fordulópontot jelent, amikor a vércukorérték ≤ 14 mmol/l, a ketontestek koncentrációja $<0,6$ mmol/l értékre csökken.²⁹

A hatályos nemzetközi szakmai ajánlásokban már szerepel a ketontesttartalom vérből történő mérése, szükség esetén követése. Erre ma már hazai gyakorlatunkban is van lehetőség, ráadásul „point of care” (POC), ágy melletti

módszerrel, ami a mérési eredményt azonnal a terápiás tervbe illeszthetővé teszi. A vizeletből történő ketonszintmérést – az előzőekben áttekintett hátrányai folytán – a legtöbb ajánlás már nem is javasolja (legfeljebb tájékoztató eljárásként jön szóba alkalmazása).

A pontos méréssel a ketózis időben felismerhető, ezáltal ellátása is már az állapot korai szakában megkezdhető.

Így sok esetben elkerülhető a kórházi felvétel is, ami nemcsak az egészségügyi kiadások tekintetében költségsökkentő tényező, de kedvezően befolyásolhatja az érintett személy további együttműködését is. Ha a gyógyintézetbe utalás mégis elkerülhetetlen, az állapot felismerésével egyidejűleg megkezdett kezeléssel a kórházi tartózkodás tartama is csökkenthető.³¹

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AcAc: acetoacetát (acetoacetate); **AMP:** adenzin-monofoszfát (adenosine monophosphate); **ATP:** adenzin-trifoszfát (adenosine triphosphate); **BHB:** béta-hidroxivajsav (beta-hydroxybutyrate); **DKA:** diabéteszes ketoacidózis; **EDKA:** euglikémiás DKA; **NADPH:** a nikotinamid-dinukleotid-foszfát redukált formája; **PPAR:** peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor; **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2); **T1DM, T2DM:** 1-es, 2-es típusú diabetes mellitus

IRODALOMJEGYZÉK

- Lupsa BC, Kibbey RG, Inzucchi SE: Ketones: the double-edged sword of SGLT2 inhibitors? *Diabetologia* 2023; 66(1): 23-32. doi:10.1007/s00125-022-05815-1
- Green A, Bishop RE: Ketoacidosis – Where do the protons come from? *Trends Biochem Sci* 2019; 44(6): 484-489. doi:10.1016/j.tibs.2019.01.005
- Grabacka M, Pierzchalska M, Dean M, et al.: Regulation of ketone body metabolism and the role of PPARα. *Int J Mol Sci* 2016; 17(12): 2093. doi:10.3390/ijms17122093
- Laffel L: Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15(6): 412-426. doi:10/dw5rth
- Puchalska P, Crawford PA: Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab* 2017; 25(2): 262-284. doi:10.1016/j.cmet.2016.12.022
- Kender Z, Torzsa P, Grolmusz K. V, et al.: A metilglioxál metabolizmus szerepe 2-es típusú cukorbetegségben és szövődményeiben. *Orv Hetil* 2012; 153(15): 574-585. doi:10.1556/OH.2012.29348
- Tsuruta H, Yamahara K, Yasuda-Yamahara M, et al.: Emerging pathophysiological roles of ketone bodies. *Physiology (Bethesda)* 2024; 39(3): 167-177. doi:10.1152/physiol.00031.2023
- Inaba M, Kumeda Y, Yamada S, et al.: Association of higher arterial ketone body ratio (acetoacetate/β-hydroxybutyrate) with relevant nutritional marker in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2020; 21(1): 510. doi:10.1186/s12882-020-02173-1
- Ciuculete DC, Dobrev D, Dan GA: Prognostic value of biomarkers of impaired metabolism in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; 25: 100441. doi:10.1016/j.ijcha.2019.100441
- Norgren J, Sindi S, Sandebring-Matton A, et al.: Capillary blood tests may overestimate ketosis: triangulation between three different measures of β-hydroxybutyrate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318(2): E184-E188. doi:10.1152/ajpendo.00454.2019
- Kolb H, Kempf K, Röhling M, et al.: Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Med* 2021; 19: 313. doi:10.1186/s12916-021-02185-0
- Gosmanov RA, Kitabchi AE: Diabetic ketoacidosis. *Endotext* [Internet]. Frissítve: 2018. 04. 28. (Megtekintve: 2025. 09. 22.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279146>
- Nyenwe EA, Kitabchi AE: The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism* 2016; 65(4): 507-521. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.007
- Lizzo JM, Goyal A, Gupta V: Adult diabetic ketoacidosis. *StatPearls* [Internet]. Frissítve: 2023. 07. 10. (Megtekintve: 2025. 09. 22.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560723>
- Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP: Euglycemic ketoacidosis. *Curr Diab Rep* 2020; 20(7): 25. doi:10.1007/s11892-020-01307-x
- Plewa MC, Bryant M, King-Thiele R: Euglycemic diabetic ketoacidosis. *StatPearls* [Internet]. Frissítve: 2023. 01. 29. (Megtekintve: 2025. 09. 22.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554570>
- Rawla P, Vellipuram AR, Bandaru SS, et al.: Euglycemic diabetic ketoacidosis: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017; 2017: 0081. doi:10.1530/EDM-17-0081
- Kumar V, Karon BS: Comparison of measured and calculated bicarbonate values. *Clin Chem* 2008; 54(9): 1586-1587. doi:10.1373/clinchem.2008.107441
- Higgins C: Calculated and measured bicarbonate: is there a difference? *Biomed Sci* 2008; 52(10): 959-961.
- Baddam S, Tubben RS: Lactic acidosis. *StatPearls* [Internet]. Frissítve: 2025. 04. 28. (Megtekintve: 2025. 09. 22.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202>
- Toledo I, Wainsztein R, Mannucci C, et al.: Impact of the hyperchloremic component of metabolic acidosis on the patient's hydration status and the treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(3): e365-e370. doi:10.5546/aap.2018.eng.e365
- Sharma S, Hashmi MF, Aggarwal S: Hyperchloremic acidosis. *StatPearls* [Internet]. Frissítve: 2023. 05. 08. (Megtekintve: 2025. 09. 22.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482340>

23. Nasa P, Chaudhary S, Shrivastava PK, et al.: Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. *World J Diabetes* 2021; 12(5): 514-523. doi:10.4239/wjd.v12.i5.514
24. Mehta AE, Zimmerman R: Classic diabetic ketoacidosis and the euglycemic variant: Something old, something new. *Cleve Clin J Med* 2025; 92(1): 33-39. doi:10.3949/ccjm.92a.24075
25. Maffei P, Bettini S, Busetto L, et al.: SGLT2 inhibitors in the management of type 1 diabetes (T1D): an update on current evidence and recommendations. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023; Volume 16: 3579-3598. doi:10.2147/DMSO.S240903
26. Hodson DJ, Rorsman P: A variation on the theme: SGLT2 inhibition and glucagon secretion in human islets. *Diabetes* 2020; 69(5): 864-866. doi:10.2337/dbi19-0035
27. Saponaro C, Mühlemann M, Acosta-Montalvo A, et al.: Interindividual heterogeneity of SGLT2 expression and function in human pancreatic islets. *Diabetes* 2020; 69(5): 902-914. doi:10.2337/db19-0888
28. Chow E, Clement S, Garg R: Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2023; 11(5): e003666. doi:10.1136/bmjdr-2023-003666
29. Dhatriya K: Blood Ketones: Measurement, interpretation, limitations, and utility in the management of diabetic ketoacidosis. *Rev Diabet Stud* 2016; 13(4): 217-225. doi:10.1900/RDS.2016.13.217
30. Anderson JC, Mattar SG, Greenway FL, et al.: Measuring ketone bodies for the monitoring of pathologic and therapeutic ketosis. *Obes Sci Pract* 2021; 7(5): 646-656. doi:10.1002/osp4.516
31. Evans K: Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med (Lond)* 2019; 19(5): 396-398. doi:10.7861/clinmed.2019-0284